

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 高精度ゲノムアレイの開発と疾患遺伝子の探索

2. 研究代表者名: 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)

3. 研究概要

微細ゲノム構造異常を検出する高精度ゲノムアレイを開発し、従来法では検出不能であった疾患特異的微細ゲノム構造異常を検出し、これを糸口に疾患遺伝子を同定することを目的とした。1コピーのゲノム変化を正確に検出する高密度・高精度のin houseゲノムアレイを開発した。25病型1000例を超える各種の癌でゲノム異常を解析しデータベースを構築した。さらに400例以上の癌、150例以上の先天異常症のゲノムアレイ解析を行い、新規の癌関連遺伝子や遺伝疾患の原因遺伝子候補を同定した。

4. 中間評価結果

4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は高精度ゲノムアレイを開発し、これを用いて癌や遺伝疾患の疾患関連遺伝子を同定することにより、診断、予後予測および治療(創薬)の面でテーラーメイド医療に貢献することを目的としている。高精度ゲノムアレイの開発は計画通り順調に進行し、既に5種類のアレイが実用化されている。これらのアレイを用いた疾患関連遺伝子の同定では、体系的な取り組みにより医学的に重要な疾患関連遺伝子が同定されつつある。なかでも、各種癌細胞のゲノム構造異常の網羅的スクリーニング結果は、「CGH Data Base」として公開され、アクセス件数は1万件を超えるに到っている。現在、各種の遺伝疾患の解析に取り組んでいるところであり、期間内に所期の成果を挙げる事が期待される。

4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

高精度ゲノムアレイの開発では、ヒトの24種類の染色体を4523個のBACクローンでカバーしたWhole Genome Array-4500を始めとする5種類の実用レベルのゲノムアレイを開発し標準化した。これらのアレイは、数10kbのヘミ欠失を検出する精度を有しており、染色体異常、コピー数異常、多型など、幅広い研究に貢献できる。また、遺伝疾患診断用アレイとして開発したGenome Disorder Arrayは現在診断法としての実用化に向けた検証段階に入っている。更に現在では、全ゲノムの1/2をカバーする7099個のBACクローンを搭載した世界的に見ても高水準のアレイを実用化しているが、将来的には全ゲノムをカバーするタイリングアレイの作製を期待したい。

ゲノムアレイを用いた癌関連遺伝子の同定では、食道扁平上皮癌、肺癌、胃癌を始めとする各種の癌において、多数の新規な癌関連遺伝子を同定している。また、先天性奇形症候群、てんかん、X連鎖精神発達遅滞などの遺伝疾患においても疾患遺伝子座の特定を進めており、ここでも

研究期間内に多くの成果が見込まれる。

4 - 3 . 今後の研究に向けて

小さなコピー数異常の検索が、原因不明の疾患の原因解明につながるというコンセプトがベースとなった研究であり、これを証明する方向での研究の継続が望まれる。特に、患者に役立つ証拠を得ることが大切であり、テーラーメイド医療の確立を常に念頭において研究を進めて欲しい。また、近年各種ゲノムアレイの開発が海外の研究機関で進められているため、これらとの差別化を図るための戦略の構築が今後は重要になるものと思われる。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

実際の医療現場への応用も視野に入れており、研究対象とする疾患毎に共同研究グループを置いて連携を取りながら研究を進めている。当初計画で検討の対象とした疾患を中心に、診断を始めとするテーラーメイド医療への貢献が研究期間内に十分に期待できる研究課題である。現在は癌関連の研究が先行しているが、今後は癌以外の臨床へのインパクトが大きい各種遺伝疾患にも力を入れることが望まれる。

4 - 5 . 総合的評価

本研究課題は2つの側面を有しているが、高精度ゲノムアレイの開発という技術開発的な面、また疾病関連遺伝子の同定という臨床応用の面のいずれもが計画通り順調に進んでいる。開発したゲノムアレイは国際的に見ても高水準にあり、これらを用いた多数の癌関連遺伝子、遺伝疾患の原因遺伝子候補の同定は先端的で十分に競争力を有する研究といえよう。研究期間内に所期の成果を挙げ、テーラーメイド医療に貢献することを期待したい。